

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 04 AUG 2004
WIPO PCT

EP04/6261

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

103 57 744.0

Anmeldetag:

10. Dezember 2003

Anmelder/Inhaber:

MNEMOSCIENCE GMBH,
52531 Übach-Palenberg/DE

Bezeichnung:

Temporäre bioabbaubare Stents

Priorität:

13. Juni 2003 DE 103 26 778.6

IPC:

A 61 F, C 08 J, A 61 M

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Juni 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Remuo

BEST AVAILABLE COPY

Temporäre bioabbaubare Stents

Gegenstand der Erfindung ist ein temporärer Stent aus bioabbaubaren Shape Memory Polymeren (SMP) zum Einsatz im vaskulären Bereich. Der Stent lässt sich in komprimierter Form minimalinvasiv implantieren und nimmt seine gewünschte Größe am Einsatzort durch den Shape-Memory-Effekt ein. Der Stent löst sich durch biologischen Abbau langsam auf, wodurch ein weiterer Eingriff zur Entfernung entfällt. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Implantation des Stents sowie zur Herstellung und Programmierung des Stents.

Stand der Technik

Zur Behandlung verstopfter oder verengter Blutgefäße werden Gefäßstützen (Stents) in das Blutgefäß eingesetzt, die die verengte Stelle aufhalten und wieder einen normalen Blutfluß ermöglichen.

Stents sind üblicherweise zylinderförmige Gebilde aus einer Art Maschendraht (wire coil design) oder Röhren, die perforiert oder nicht perforiert sein können (slotted tube design). Gebräuchliche Stents sind zwischen 1 und 12 cm lang und im Durchmesser etwa 1-12 mm groß.

Die mechanischen Anforderungen an einen Stent sind widersprüchlich. Einerseits muß ein Stent hohe radiale Kräfte auf das zu stützende Gefäß ausüben. Andererseits ist es erforderlich, dass sich der Stent radial komprimieren lässt um ihn leicht in ein Gefäß einführen zu können ohne dabei die Gefäßwand bzw. das umliegende Gewebe zu verletzen.

Dieses Problem wurde dadurch gelöst, dass die Stents in komprimierter Form eingesetzt und erst an der richtigen Stelle aufgespannt werden. Im komprimierten Zustand ist der Durchmesser kleiner als im expandierten Zustand. Dieser Vorgang läßt sich prinzipiell auch zur minimalinvasiven Entfernung des Stents nutzen. Ein mögliches Problem ist dabei jedoch, dass die üblicherweise eingesetzten metallischen Werkstoffe sich nicht immer vollständig gleichmäßig aufspannen bzw. wieder zusammenfallen lassen, was ein potentielles Verletzungsrisiko für die Gefäßwand darstellt.

Zum minimalinvasiven Einsetzen eines Stents haben sich zwei verschiedene Technologien etabliert (Market report "US peripheral and vascular stent and AAA stent graft market" (Frost & Sullivan), 2001):

- Ballon expandierbare Stents (System besteht aus Ballon, Katheter, Stent)
- Selbst-expandierbare Stents (System besteht aus Hülse zum Einführen (protective sheath), Katheter, Stent);

Selbst-expandierende Stents bestehen aus einem Formgedächtnismaterial (SM-Material), wobei metallische SM-Materialien, wie Nitinol im Vordergrund stehen. Der Formgedächtnis-effekt ist ein in den letzten Jahren mit großem Interesse untersuchter Effekt, der eine gezielte Formveränderung durch anlegen eines äußeren Reizes ermöglicht (zu Einzelheiten in dieser Hinsicht wird auf die bereits publizierte Literatur verwiesen, beispielsweise „Shape Memory Alloys“, Scientific American, Vol. 281 (1979), Seiten 74 - 82). Die Materialien sind in der Lage bei einer Temperaturerhöhung ihre Form gezielt zu ändern. Der Formgedächtniseffekt wird ausgelöst, um den Durchmesser des Stents „von selbst“ zu vergrößern und am Einsatzort zu fixieren.

Problematisch gestaltet sich, wie oben bereits angedeutet die Entfernung expandierter Stents. Wenn der Stent aus einem röhrenförmigen Hohlraum herausgezogen werden muß, besteht die Gefahr, dass dabei das umliegende Gewebe durch Abrasion verletzt wird, weil der Stent zu groß ist und scharfe Kanten aufweist. Der Formgedächtniseffekt wird daher auch angewendet, um den Durchmesser des Stents wieder zu verringern, wenn ein Stent wieder entfernt werden soll. Beispiele für entfernbare Implantate (Stents) aus Formgedächtnis-Metallen sind im Stand der Technik bekannt: US 6413273 „Method and system for temporarily supporting a tubular organ“; US 6348067 „Method and system with shape memory heating apparatus for temporarily supporting a tubular organ“; US 5037427 „Method of implanting a stent within a tubular organ of a living body and of removing same“; US 5197978 „Removable heat-recoverable tissue supporting device“.

Nitinol ist nicht einsetzbar bei einer Nickel-Allergie. Das Material ist außerdem sehr teuer und nur durch aufwendige Verfahren programmierbar. Dieses Programmierverfahren

benötigt vergleichsweise hohe Temperaturen, so dass eine Programmierung im Körper nicht möglich ist. Das SM-Material wird daher außerhalb des Körpers programmiert, d.h. in seine temporäre Form gebracht. Nach dem Implantieren wird dann der Formgedächtniseffekt ausgelöst und der Stent expandiert, d.h. gewinnt seine permanente Form zurück. Eine Entfernung des Stents durch erneute Ausnutzung des Formgedächtniseffekts ist dann nicht möglich. Ein häufiges Problem bei metallischen Stents im vaskulären Bereich ist darüber hinaus das Auftreten einer Restenose.

Andere metallische Stents aus SM-Materialien, beispielsweise aus der US 5197978, ermöglichen dagegen auch eine Ausnutzung des Formgedächtniseffekts zur Entfernung des Stents. Allerdings sind diese metallischen Werkstoffe in ihrer Herstellung sehr aufwendig und die Gewebeverträglichkeit bzw. Hämkompatibilität ist nicht immer gesichert. Aufgrund der schlecht angepassten mechanischen Eigenschaften der Stents treten immer wieder Entzündungen und Schmerzen auf.

Der in US 5716410 "Temporary stent and method of use" beschriebene temporäre Stent ist eine Spirale aus einem Formgedächtniskunststoff (SMP). Das SMP-Material enthält einen eingebetteten Heizdraht. Der Heizdraht ist über einen Katheter-Schaft an einen elektrischen Controller angeschlossen, wobei das Schaftende als hohle Röhre über das eine Ende der Spirale gestülpt ist. Erwärmt man den implantierten Stent, der sich in seiner expandierten, temporären Form befindet, über die Schalttemperatur T_{trans} , so verkleinert sich der Durchmesser der Spirale. Hierdurch soll eine einfache Entfernung des Stents ermöglicht werden. Ein Nachteil der spiraligen Struktur besteht darin, dass die radialen Kräfte zu gering sind, um röhrenförmige Hohlräume aufzudehnen. Die radialen Kräfte der Spirale verteilen sich nur über eine geringe Kontaktfläche zum Gewebe; es besteht die Gefahr einer lokalen mechanischen Überbelastung durch Druck, evtl. sogar einer Einschneidung ins Gewebe. Außerdem gestaltet sich die Befestigung des Katheter-Schafts (Heizelements) an den Heizdraht der implantierten Spirale als schwierig, weil der Katheter-Schaft erst über das eine Ende der Spirale übergestülpt werden muß.

In der US 4950258 wird ein Device zur Aufdehnung eines verengten Blutgefäßes beschrieben. Das Device besteht aus bioabbaubaren Polymeren basierend auf L-Lactid und / oder Glycolid und liegt in Form einer Spirale oder eines Röhrchens vor. Durch den

Formgedächtniseffekt vergrößert sich der Durchmesser, so dass ein Gefäß aufgeweitet werden kann. Ein Nachteil der verwendeten Materialien ist deren Versprödung beim Abbau und die Entstehung von Partikeln, die losgelöst vom Device zu Gefäßverstopfungen führen können.

Die US 6245103 beschreibt bioabsorbierbare, selbst-expandierende Stents aus geflochtenen Filamenten. Dabei wird ein Stent unter Anwendung einer äußeren radialen Kraft komprimiert. Der Stent ist auf einem Katheter montiert und wird von einer äußeren Hülse unter Spannung im komprimierten Zustand gehalten. Drückt man den Stent aus dieser Anordnung heraus, vergrößert sich sein Durchmesser von selbst aufgrund der Rückstellkraft des elastischen Materials. Hierbei handelt es sich nicht um den Formgedächtniseffekt, der durch einen externen Stimulus, z.B. eine Temperaturerhöhung, ausgelöst wird.

Die US 6569191 beschreibt selbst-expandierende Stents aus bioabbaubaren verwobenen Fäden. Außen auf dem Stent sind mehrere Streifen aus einem elastischen, bioabbaubaren Polymer festgeklebt. Die Streifen haben Formgedächtniseigenschaften. Sie ziehen sich beim Erwärmen auf Körpertemperatur oder durch Aufnahme von Feuchtigkeit zusammen. Dadurch wird der Stent ebenfalls zusammengezogen; gleichzeitig vergrößert sich der Durchmesser des Stents. Die elastischen Streifen verstärken die radialen Kräfte des Stents nach außen hin. Die Streifen bestehen beispielsweise aus einem Formgedächtnispolymer basierend auf Milchsäure und/oder Glycolsäure.

Die EP 1033145 beschreibt ebenfalls bioabbaubare Stents aus Formgedächtnispolymeren zum Einsatz in Blutgefäßen, Lymphgefäßen, im Gallengang oder im Harnleiter. Der Stent besteht aus einem Garn aus Homo- oder Copolymeren oder aus deren Blends basierend auf L-Lactid, Glycolid, ϵ -Caprolacton, p-Dioxanon oder Trimethylencarbonat. Das Garn wird als Mono- oder Multifilament zu einer Maschenstruktur verwoben. Der Formgedächtniseffekt wird dazu genutzt, den Durchmesser des Stents zu vergrößern und am Einsatzort zu fixieren. Die Schalttemperatur ist eine Glasatemperatur von nicht höher als 70 °C. Wirkstoffe oder Diagnostika können dem SMP zugemengt oder oberflächlich aufgetragen sein.

Die im Stand der Technik verwendeten bioabbaubaren, d.h. i.d.R. hydrolysierbaren Materialien zeigen jedoch teilweise ein problematisches Abbauverhalten. So findet ein Abbau statt, der zur Erzeugung von kleinen Partikeln führt, die ein potentielles Risiko darstellen. Die Partikel können Blutgefäße oder Kapillaren verstopfen. Darüber hinaus kann ein Abbau auch die Struktur/Natur eines Implantats so ändern, dass eine Unverträglichkeit mit Blut und/oder Gewebe auftritt.

Aufgabe der Erfindung

Da Stents aber einen immer weiteren Einsatzbereich in der Medizin erobert haben, sind Anstrengungen notwendig, die oben geschilderten Nachteile zu überwinden. Es werden also Stents für den vaskulären Einsatz gebraucht, die eine minimalinvasive Implantierung ebenso ermöglichen wie einen biokompatiblen Abbau des Materials, so dass ein Eingriff zur Entfernung entfallen kann. Die Materialien für den Stent sollten darüberhinaus an den jeweiligen Einsatzort anpassbar sein, z.B. im Hinblick auf variierende mechanische Beanspruchungen. Die Materialien sollten bevorzugt noch eine weitere Funktionalisierung des Stents ermöglichen, z.B. durch Einbettung weiterer medizinisch nützlicher Stoffe.

Um die Nachteile des St. d. Techniks zu überwinden wird benötigt:

- ein einfaches Verfahren welches die minimalinvasive Implantation eines Stents ermöglicht,
- ein Stent, der sich ohne Eingriff biokompatibel nach der gewünschten Einsatzzeit abbaut, wobei die mechanische Integrität während des Abbaus nicht gefährdet ist,
- ein Verfahren zur Herstellung und Programmierung eines solchen Stents

Kurze Beschreibung der Erfindung

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der vorliegenden Erfindung gelöst, so wie er in den Ansprüchen definiert ist. Diese Stents umfassen ein Formgedächtnismaterial (SMP-Material), bevorzugt ein SMP-Material, das einen thermisch induzierten oder Licht induzierten Formgedächtniseffekt zeigt. Die erfindungsgemäß einzusetzenden SMP-Materialien können eine oder zwei Formen im Gedächtnis haben.

Derartige Stents lösen die oben angesprochenen Probleme, entweder insgesamt oder doch zumindest teilweise. Somit stellt die vorliegende Erfindung Stents zur Verfügung, umfassend ein SMP-Material, die durch Einsatz des Formgedächtniseffekts minimalinvasiv und atraumatisch eingeführt werden können, die in ihrem Abbauverhalten gewebe- und hämokompatibel sind und eine ausreichende Festigkeit/Stabilität besitzen, so dass sie trotz des stattfindenden Abbaus eine ausreichende Stabilität zeigen. Derartige Stents, hergestellt mit den erfindungsgemäß einzusetzenden Materialien zeigen insbesondere einen partikelfreies Abbauverhalten.

Da die Stents in ihrer temporären Form vor der Platzierung im Körper vorliegen müssen sie bei ausreichend niedrigen Temperaturen bzw. ausreichend geschützt vor Bestrahlung gelagert werden, auch während des Transports, um ein ungewolltes Auslösen des Formgedächtniseffekts zu verhindern.

Kurze Beschreibung der Figuren

Figur 1 zeigt schematisch den Größenunterschied zwischen der permanenten und der temporären Form des Stents der Erfindung.

Figur 2 zeigt eine schematische Darstellung der Arbeitsschritte zur Einbringung des Stents. Dabei stellt der hellgraue Teil den Stent, der dunkelgraue Teil den Ballon des Katheters und der schwarze Teil den Katheter dar.

Figur 3 zeigt schematisch ein bekanntes Verfahren zur Programmierung eines Stents (vgl. US 5591222).

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

In bevorzugten Ausführungsformen wird die Aufgabe durch einen Stent aus SMP gelöst, dadurch gekennzeichnet, dass

- der Stent in seiner temporären Form auf einem temperierbaren Ballonkatheter vormontiert ist,

- der Durchmesser der temporären Form kleiner ist als in der permanenten Form (vgl. Figur 1),
- die permanente Form als Gewebestütze fungiert,
- das SMP eine Schalttemperatur von 40 °C und höher oder einen Schaltwellenlängenbereich von 260 nm oder länger besitzt,
- der Stent in seiner komprimierten, temporären Form minimalinvasiv implantiert werden kann und seine gewünschte permanente Form erst gezielt durch den SM Effekt am Einsatzort einnimmt,
- die Erwärmung des Stents auf oder über seine Schalttemperatur entweder über eine Wärmequelle oder durch Bestrahlung mit IR- oder NIR-Licht oder durch Anlegen eines oszillierenden elektrischen Feldes erfolgen kann,
- für den Stent ein bioabbaubares SMP-Material verwendet wird, sodaß eine nachträgliche Entfernung des Stents entfällt.

Ein mögliches Verfahren zum minimalinvasiven Einsetzen eines Stents, umfasst die folgenden Schritte (Figur 2):

1. der auf einem temperierbaren Ballonkatheter vorgesehene Stent wird in das tubuläre Organ minimalinvasiv eingeführt
2. der platzierte Stent wird mittels Katheter über seine T_{trans} (mindestens 40 °C) erwärmt (Ballon füllt sich mit warmem Wasser) oder mit Licht einer Wellenlänge kleiner als 260 nm bestrahlt. Hierbei expandiert der Stent und weitet das Gefäß.
3. der Stent liegt nun in seiner permanenten Form vor. In dieser Gebrauchsform wird nun der Ballon zusammengezogen, bzw. die Lichtquelle ausgeschaltet und der Katheter entfernt.

Verfahren zur Programmierung des erfindungsgemäßen Stents (Figur 3)

1. Der erfindungsgemäße Stent wird auf während der Programmierung auf einen Durchmesser gebracht, der kleiner als der ursprüngliche Durchmesser ist. Hierzu wird ein geeignetes Werkzeug, das in Figur 3 dargestellt ist, verwendet. Dieses Programmierungswerkzeug besteht aus einem thermostatisierbaren Block, welcher aus einer Röhre mit zwei unterschiedlichen Durchmessern (ID_1 und ID_2) enthält. Hierbei gelte $ID_1 > ID_2$.
2. Der Stent wird in seiner unprogrammierten (permanenten) Form in den linken Teil des Werkzeuges eingeführt. Hierbei soll der Außendurchmesser DS_1 des zu

programmierenden Stents nur geringfügig kleiner sein als der Innendurchmesser ID_1 des Werkzeuges.

3. Das Werkzeug nach Figur 3 wird auf eine Temperatur größer T_{trans} erwärmt.
4. Der auf eine Temperatur größer T_{trans} erwärmte Stent wird mit Hilfe eines Führungsdrahtes oder einer Führungsschnur in den rechten Bereich des Werkzeuges gezogen. Hierbei nimmt der Außendurchmesser des Stents auf DS_2 ab und der Stent erhält seine temporäre Form.
5. Das Werkzeug nach Figur 3 wird auf eine Temperatur kleiner T_{trans} abgekühlt. Hierdurch wird die temporäre Form des Stents fixiert.
6. Der auf eine Temperatur kleiner T_{trans} gekühlte Stent wird mit Hilfe eines Führungsdrahtes oder einer Führungsschnur aus dem Werkzeug gezogen und kann auf einen geeigneten Katheter montiert werden.

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung weiter beschrieben.

Der Stent der vorliegenden Erfindung umfasst ein bioabbaubares SMP-Material. Geeignet sind Thermoplasten, Blends und Netzwerke. Auch Komposite aus bioabbaubaren SMP mit anorganischen, abbaubaren Nanopartikeln sind geeignet. Bevorzugt ist in das SMP-Material kein Heizelement eingebettet. Der Formgedächtniseffekt kann thermisch mit Hilfe eines beheizbaren Mediums, durch Anwendung von IR- oder NIR-Strahlung, durch Anlegen eines oszillierenden elektrischen Feldes oder durch UV-Bestrahlung ausgelöst werden.

Mit der Definition, dass der erfindungsgemäße Stent ein SMP-Material umfasst soll definiert werden, dass der Stent einerseits im wesentlichen aus einem SMP-Material besteht, aber dass andererseits der Stent auch ein Grundgerüst aus einem bioabbaubaren Kunststoff umfassen kann, eingebettet bzw. beschichtet mit einem SMP-Material. Diese beiden wesentlichen Konstruktionen bieten die folgenden Vorteile:

Stents, die im wesentlichen aus SMP-Materialien bestehen verwenden das SMP-Material, um die mechanischen Eigenschaften des Stents zu bestimmen. Dadurch, dass die im folgenden beschriebenen Materialien dazu eingesetzt werden, wird eine gute Gewebeverträglichkeit gesichert. Weiter können derartige Stents, wie oben beschrieben minimalinvasiv implantiert und wieder entfernt werden. Die SMP-Materialien können

weiterhin relativ einfach verarbeitet werden, was die Herstellung erleichtert. Schließlich können die SMP-Materialien noch mit weiteren Stoffen compoundiert oder beschichtet werden, so dass eine weitere Funktionalisierung möglich ist. In diesem Zusammenhang wird auf die folgenden Ausführungen verwiesen.

Die zweite prinzipiell mögliche Ausführungsform ist ein Stent, der ein Grundgerüst umfasst, wie beispielsweise eine „Maschendrahtkonstruktion“ oder eine verformbare Röhre. Diese Grundgerüste sind mit einem SMP-Material beschichtet bzw. in dieses eingebettet. Insbesondere mit Maschendrahtkonstruktionen hat es sich gezeigt, dass die SMP-Materialien eine ausreichend große Kraft ausüben können, um das Grundgerüst zu verformen, wenn der Formgedächtniseffekt ausgelöst wird. Diese Ausführungsform erlaubt es also die positiven Eigenschaften der konventionellen Stents mit den oben geschilderten positiven Effekten der SMP-Materialien zu kombinieren. Insbesondere können so Stents mit einer sehr hohen mechanischen Widerstandsfähigkeit erhalten werden, da das Grundgerüst dazu beiträgt. Daher eignet sich diese Ausführungsform insbesondere für Stents, die starker mechanischer Beanspruchung ausgesetzt werden. Weiterhin ermöglicht der Einsatz des Grundgerüsts die Einsatzmenge an SMP-Materialien zu verringern, was Kosten sparen kann.

Wenn das Grundgerüst aus einem metallischen Material besteht, dann bevorzugt aus bioabbaubaren Metallen wie Magnesium oder Magnesium-Legierungen.

Derartige Stents in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung ermöglichen eine sichere Platzierung des Stents und ein verträgliches Abbauverhalten. Dabei zeigt der erfindungsgemäße Stent üblicherweise ein Verhalten, nach Platzierung, in Übereinstimmung mit einem 3-Phasen-Modell.

Die Oberfläche des Stents ist hämokompatibel ausgestaltet, durch geeignete Beschichtung (z.B. Hydrogel-Beschichtung) oder Oberflächenmikrostrukturierung, so dass der Stent die vergleichsweise kurze Zeit nach Platzierung im vollen Blutkontakt ohne Beeinträchtigung des Organismus ermöglicht.

Anschließend erfolgt eine Besiedelung der Oberfläche mit Endothelzellen, was ggf. durch eine entsprechende Modifikation der Oberfläche (z.B. Beschichtung) unterstützt werden kann. Damit wird der Stent langsam in die Gefäßwand aufgenommen.

Schließlich setzt der üblicherweise hydrolytische Abbau ein, der Stent degradiert im Kontakt mit dem Weichgewebe.

Im folgenden werden geeignete Materialien für die Stents der vorliegenden Erfindung beschrieben.

SMP-Materialien im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Materialien, die durch ihre chemisch-physikalische Struktur in der Lage sind, gezielte Formänderungen durchzuführen. Die Materialien besitzen neben ihrer eigentlichen permanenten Form eine weitere Form, die dem Material temporär aufgeprägt werden kann. Solche Materialien sind durch zwei strukturelle Merkmale charakterisiert: Netzpunkte (physikalisch oder kovalent) und Schaltsegmente.

SMP mit thermisch induziertem Formgedächtniseffekt besitzen mindestens ein Schaltsegment mit einer Übergangstemperatur als Schalttemperatur. Die Schaltsegmente bilden temporäre Vernetzungsstellen, die sich beim Erwärmen oberhalb der Übergangstemperatur lösen und beim Abkühlen erneut bilden. Die Übergangstemperatur kann eine Glas temperatur T_g amorpher Bereiche oder Schmelztemperatur T_m kristalliner Bereiche sein. Sie wird im folgenden verallgemeinert als T_{trans} bezeichnet.

Oberhalb von T_{trans} befindet sich das Material im amorphen Zustand und ist elastisch. Wird also eine Probe über die Übergangstemperatur T_{trans} erwärmt, im flexiblen Zustand dann deformiert und wieder unter die Übergangstemperatur abgekühlt, so werden die Kettensegmente durch Einfrieren von Freiheitsgraden im deformierten Zustand fixiert (Programmierung). Es werden temporäre Vernetzungsstellen (nichtkovalent) geformt, so dass die Probe auch ohne äußere Last nicht mehr in ihre ursprüngliche Form zurück kehren kann. Beim erneuten Erwärmen auf eine Temperatur oberhalb der Übergangstemperatur werden diese temporären Vernetzungsstellen wieder aufgelöst und die Probe kehrt zu ihrer ursprünglichen Form zurück. Durch erneutes

Programmieren kann die temporäre Form wieder hergestellt werden. Die Genauigkeit, mit der die ursprüngliche Form wieder erhalten wird, wird als Rückstellverhältnis bezeichnet.

In photoschaltbaren SMP übernehmen photoreaktive Gruppen, die sich durch Bestrahlung mit Licht reversibel miteinander verknüpfen lassen, die Funktion des Schaltsegments. Die Programmierung einer temporären Form und Wiederherstellung der permanenten Form erfolgt in diesem Fall durch Bestrahlung ohne dass eine Temperaturänderung erforderlich ist.

Prinzipiell sind alle SMP-Materialien zur Herstellung von Stents einsetzbar. Beispielhaft kann hier auf die Materialien und die Herstellungsverfahren verwiesen werden, die in den folgenden Anmeldungen beschrieben sind, die hier durch Verweis direkt mit zum Inhalt der vorliegenden Anmeldung gehören:

Deutsche Patentanmeldungen: 10208211.1, 10215858.4, 10217351.4, 10217350.8, 10228120.3, 10253391.1, 10300271.5, 10316573.8

Europäische Patentanmeldungen: 99934294.2, 99908402.3

SMP-Materialien mit zwei Formen im Gedächtnis sind im US Patent 6,388,043 beschrieben, das hier durch Verweis mit umfasst ist.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents können thermoplastische Elastomere verwendet werden. Geeignete thermoplastische Elastomere zeichnen sich durch mindestens zwei Übergangstemperaturen aus. Die höhere Übergangstemperatur kann den physikalischen Netzknoten, die die permanente Form des Stents bestimmen, zugeordnet werden. Die niedrigere Übergangstemperatur, bei welcher der Formgedächtniseffekt ausgelöst werden kann, kann den Schaltsegmenten zugeordnet werden (Schalttemperatur, T_{trans}). Bei geeigneten thermoplastischen Elastomeren liegt die Schalttemperatur typischerweise etwa 3 bis 20 °C oberhalb der Körpertemperatur.

Beispiele für thermoplastische Elastomere sind Multiblockcopolymere. Bevorzugte Multiblockcopolymere sind zusammengesetzt aus den Blöcken (Makrodiolen) bestehend

aus α,ω -Diol-Polymeren von Poly(ϵ -caprolacton) (PCL), Poly(ethylen glycol) (PEG), Poly(pentadecalacton), Poly(ethylenoxid), Poly(propylenoxid), Poly(propylenglycol), Poly(tetrahydrofuran), Poly(dioxanon), Poly(lactid), Poly(glycolid) und Poly(lactid-*ran*-glycolid) oder aus α,ω -Diol-Copolymeren der Monomere, auf denen die oben genannten Verbindungen basieren, in einem Molekulargewichtsbereich M_n von 250 bis 500 000 g/mol. Zwei unterschiedliche Makrodiole werden mit Hilfe eines geeigneten bifunktionellen Kopplungsreagenz (im speziellen ein aliphatisches oder aromatisches Diisocyanat oder Disäurechlorid oder Phosgen) zu einem thermoplastischen Elastomer mit Molekulargewichten M_n im Bereich von 500 bis 50 000 000 g/mol verknüpft. In einem phasensegregierten Polymer kann bei jedem der Blöcke des o. g. Polymers unabhängig vom anderen Block eine Phase mit mindestens einem thermischen Übergang (Glas- oder Schmelzübergang) zugeordnet werden.

Besonders bevorzugt sind Multiblockcopolymere aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und ϵ -Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat. Die Schalttemperatur – hier eine Schmelztemperatur - kann über die Blocklänge des PCLs im Bereich zwischen ca. 30 und 55 °C eingestellt werden. Die physikalischen Netzpunkte zur Fixierung der permanenten Form des Stents werden von einer zweiten kristallinen Phase mit einem Schmelzpunkt im Bereich von 87 – 95 °C gebildet. Auch Blends aus Multiblockcopolymeren sind geeignet. Durch das Mischungsverhältnis lassen sich die Übergangstemperaturen gezielt einstellen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents können auch Polymernetzwerke verwendet werden. Geeignete Polymernetzwerke zeichnen sich durch kovalente Netzpunkte und mindestens einem Schaltsegment mit mindestens einer Übergangstemperatur aus. Die kovalenten Netzpunkte bestimmen die permanente Form des Stents. Bei geeigneten Polymernetzwerken liegt die Schalttemperatur, bei welcher der Formgedächtniseffekt ausgelöst werden kann, typischerweise etwa 3 bis 20 °C oberhalb der Körpertemperatur.

Zur Herstellung eines kovalenten Polymernetzwerks wird eines der im obigen Abschnitt beschriebenen Makrodiole mit Hilfe eines multifunktionellen Kopplungsreagenz vernetzt. Dieses Kopplungsreagenz kann eine mindestens trifunktionelle, niedermolekulare Verbindung oder ein multifunktionales Polymer sein. Im Falle des Polymers kann es sich

um ein Sternpolymer mit mindestens drei Armen, ein graft-Polymer mit mindestens zwei Seitenketten, ein hyperverzweigtes Polymer oder um eine dendritische Struktur handeln. Sowohl im Falle der niedermolekularen als auch der polymeren Verbindungen müssen die Endgruppen zur Reaktion mit den Diolen befähigt sein. Im speziellen können hierfür Isocyanatgruppen verwendet werden (Polyurethan-Netzwerke).

Insbesondere bevorzugt sind amorphe Polyurethannetzwerke aus Triolen und/oder Tetrolen und Diisocyanat. Die Darstellung sternförmiger Präpolymere wie Oligo[(*rac*-lactat)-*co*-glykolat]triol oder -tetrol erfolgt durch die ringöffnende Copolymerisation von *rac*-Dilactid und Diglykolid in der Schmelze der Monomere mit hydroxyfunktionellen Initiatoren unter Zusatz des Katalysators Dibutylzinn(IV)oxid (DBTO). Als Initiatoren der ringöffnenden Polymerisation werden Ethylenglykol, 1,1,1-Tris(hydroxy-methyl)ethan bzw. Pentaerythrit eingesetzt. Analog werden Oligo(lactat-*co*-hydroxycaproat)tetrole und Oligo(lactat-hydroxyethoxyacetat)tetrole sowie [Oligo(propylenglycol)-block-oligo(*rac*-lactat)-*co*-glykolat]trirole hergestellt. Die erfindungsgemäßen Netzwerke können einfach durch Umsetzung der Präpolymere mit Diisocyanat, z.B. einem Isomerengemisch aus 2,2,4- und 2,4,4-Trimethylhexan-1,6-diisocyanat (TMDI), in Lösung, z.B. in Dichloromethan, und anschließender Trocknung erhalten werden.

Weiterhin können die im obigen Abschnitt beschriebenen Makrodiole zu entsprechenden α,ω -Divinylverbindungen funktionalisiert werden, die thermisch oder photochemisch vernetzt werden können. Die Funktionalisierung erlaubt bevorzugt eine kovalente Verknüpfung der Makromonomere durch Reaktionen, die keine Nebenprodukte ergeben. Bevorzugt wird diese Funktionalisierung durch ethylenisch ungesättigte Einheiten zur Verfügung gestellt, insbesondere bevorzugt durch Acrylatgruppen und Methacrylatgruppen, wobei letztere insbesondere bevorzugt sind. Hierbei kann im speziellen die Umsetzung zu α,ω -Makrodimethacrylaten, bzw. Makrodiacrylaten durch die Reaktion mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt werden. Die Netzwerke werden erhalten durch das Vernetzen der endgruppenfunktionalisierten Makromonomere. Diese Vernetzung kann erreicht werden durch das Bestrahlen der Schmelze, umfassend die endgruppenfunktionalisierte Makromonomerkomponente und ggf. ein niedermolekulares Comonomer, wie nachfolgend erläutert wird. Geeignete Verfahrensbedingungen dafür sind das Bestrahlen der Mischung in Schmelze, vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von

40 bis 100 °C, mit Licht einer Wellenlänge von vorzugsweise 308 nm. Alternativ ist eine Wärmevernetzung möglich wenn ein entsprechendes Initiatorsystem eingesetzt wird.

Werden die oben beschriebenen Makromonomere vernetzt, so entstehen Netzwerke mit einer einheitlichen Struktur, wenn lediglich eine Art an Makromonomer eingesetzt wird. Werden zwei Arten an Monomeren eingesetzt, so werden Netzwerke vom AB-Typ erhalten. Solche Netzwerke vom AB-Typ können auch erhalten werden, wenn die funktionalisierten Makromonomere mit geeigneten niedermolekularen oder oligomeren Verbindungen copolymerisiert werden. Sind die Makromonomere mit Acrylatgruppen oder Methacrylatgruppen funktionalisiert, so sind geeignete Verbindungen, die copolymerisiert werden können, niedermolekulare Acrylate, Methacrylate, Diacrylate oder Dimethacrylate. Bevorzugte Verbindungen dieser Art sind Acrylate, wie Butylacrylat oder Hexylacrylat, und Methacrylate, wie Methylmethacrylat und Hydroxyethylmethacrylat.

Diese Verbindungen, die mit den Makromonomeren copolymerisiert werden können, können in einer Menge von 5 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Netzwerk aus Makromonomer und der niedermolekularen Verbindung vorliegen, bevorzugt in einer Menge von 15 bis 60 Gew.-%. Der Einbau von variierenden Mengen der niedermolekularen Verbindung erfolgt durch Zugabe entsprechender Mengen an Verbindung zur zu vernetzenden Mischung. Der Einbau der niedermolekularen Verbindung in das Netzwerk erfolgt in einer Menge, die der in der Vernetzungsmischung enthaltenen Menge entspricht.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Makromonomere werden im folgenden detailliert beschrieben.

Durch Variation des Molgewichtes der Makrodiole lassen sich Netzwerke mit unterschiedlichen Vernetzungsdichten (bzw. Segmentlängen) und mechanischen Eigenschaften erzielen. Die kovalent zu vernetzenden Makromonomere weisen bevorzugt ein Zahlenmittel des Molgewichtes, bestimmt durch GPC-Analyse von 2000 bis 30000 g/mol, bevorzugt von 5000 bis 20000 g/mol und insbesondere bevorzugt von 7500 bis 15000 g/mol auf. Die kovalent zu vernetzenden Makromonomere weisen bevorzugt an beiden Enden der Makromonomerkette eine Methacrylatgruppe auf. Eine

derartige Funktionalisierung erlaubt die Vernetzung der Makromonomere durch einfache Photoinitiation (Bestrahlung).

Die Makromonomere sind bevorzugt Polyestermakromonomere, insbesondere bevorzugt Polyestermakromonomere auf der Basis von ϵ -Caprolacton. Andere mögliche Polyestermakromonomere basieren auf Lactideinheiten, Glycolideinheiten, p-Dioxanoneinheiten und deren Mischungen und Mischungen mit ϵ -Caprolactoneinheiten, wobei Polyestermakromonomere mit Caprolactoneinheiten insbesondere bevorzugt sind. Bevorzugte Polyestermakromonomere sind weiterhin Poly(caprolacton-co-glycolid) und Poly(caprolacton-co-lactid). Über das Mengenverhältnis der Comonomere lässt sich die Übergangstemperatur einstellen, ebenso wie die Abbaugeschwindigkeit.

Insbesondere bevorzugt sind die erfindungsgemäß einzusetzenden Makromonomere Polyester, umfassend die vernetzbaren Endgruppen. Ein insbesondere bevorzugter, erfindungsgemäß einzusetzender Polyester ist ein Polyester auf der Basis von ϵ -Caprolacton oder Pentadecalacton, für den die oben aufgeführten Angaben über das Molekulargewicht gelten. Die Herstellung eines solchen Polyestermakromonomeren, an den Enden funktionalisiert, bevorzugt mit Methacrylatgruppen, kann durch einfache Synthesen, die dem Fachmann bekannt sind hergestellt werden. Diese Netzwerke, ohne Berücksichtigung der weiteren wesentlichen polymeren Komponente der vorliegenden Erfindung, zeigen semikristalline Eigenschaften und weisen einen Schmelzpunkt der Polyesterkomponente auf (bestimmbar durch DSC-Messungen), der abhängig von der Art der eingesetzten Polyesterkomponente ist und darüber somit auch steuerbar ist. Bekanntermaßen liegt diese Temperatur (T_m) für Segmente basierend auf Caprolactoneinheiten zwischen 30 und 60 °C in Abhängigkeit von der Molmasse des Makromonomers.

Ein bevorzugtes Netzwerk mit einer Schmelztemperatur als Schalttemperatur basiert auf dem Makromonomer Poly(caprolacton-co-glycolid)-dimethacrylat. Das Makromonomer kann als solches umgesetzt oder mit n-Butylacrylat zum AB-Netzwerk copolymerisiert werden. Die permanente Form des Stents wird durch kovalente Netzpunkte bestimmt. Das Netzwerk zeichnet sich durch eine kristalline Phase aus, deren Schmelztemperatur z.B. durch das Comonomerverhältnis von Caprolacton zu Glycolid gezielt im Bereich von 20 bis 57 °C eingestellt werden kann. n-Butylacrylat als

Comonomer kann z.B. zur Optimierung der mechanischen Eigenschaften des Stents verwendet werden.

Ein weiteres bevorzugtes Netzwerk mit einer Glasktemperatur als Schalttemperatur wird erhalten aus einem ABA Triblockdimethacrylat als Makromonomer, gekennzeichnet durch einen Mittelblock B aus Polypropylenoxid und Endblöcken A aus Poly(*rac*-lactid).

Die amorphen Netzwerke weisen einen sehr breiten Schalttemperaturbereich auf.

Zur Herstellung von Stents mit zwei Formen im Gedächtnis sind Netzwerke mit zwei Übergangstemperaturen geeignet, wie beispielsweise interpenetrierende Netzwerke (IPNs). Das kovalente Netzwerk basiert auf Poly(caprolacton)-dimethacrylat als Makromonomer; die interpenetrierende Komponente ist ein Multiblockcopolymer aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und ϵ -Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat. Die permanente Form des Materials wird durch die kovalenten Netzpunkte bestimmt. Die beiden Übergangstemperaturen – Schmelztemperaturen der kristallinen Phasen – lassen sich als Schalttemperaturen für jeweils eine temporäre Form nutzen. Die untere Schalttemperatur $T_{\text{trans } 1}$ kann über die Blocklänge des PCLs im Bereich zwischen ca. 30 und 55 °C eingestellt werden. Die obere Schalttemperatur $T_{\text{trans } 2}$ liegt im Bereich von 87 – 95 °C.

Weiterhin können zur Herstellung der erfindungsgemäßen Stents photosensitive Netzwerke verwendet werden. Geeignete photosensitive Netzwerke sind amorph und zeichnen sich durch kovalente Netzpunkte aus, die die permanente Form des Stents bestimmen. Ein weiteres Merkmal ist eine photoreaktive Komponente bzw. eine durch Licht reversibel schaltbare Einheit, die die temporäre Form des Stents bestimmt.

Im Falle der photosensitiven Polymere wird ein geeignetes Netzwerk verwendet, welches entlang der amorphen Kettensegmente photosensitive Substituenten enthält. Bei UV-Bestrahlung sind diese Gruppen fähig, kovalente Bindungen miteinander einzugehen. Deformiert man das Material und bestrahlt es mit Licht einer geeigneten Wellenlänge λ_1 , wird das ursprüngliche Netzwerk zusätzlich quervernetzt. Aufgrund der Vernetzung erreicht man eine temporäre Fixierung des Materials im deformierten Zustand (Programmierung). Da die Photovernetzung reversibel ist, lässt sich durch erneutes Bestrahlen mit Licht einer anderen Wellenlänge λ_2 die Vernetzung wieder

lösen und somit die ursprüngliche Form des Materials wieder abrufen (Wiederherstellung). Ein solcher photomechanischer Zyklus lässt sich beliebig oft wiederholen. Die Basis der photosensitiven Materialien ist ein weitmaschiges Polymernetzwerk, das, wie vorstehend ausgeführt, transparent im Hinblick auf die zur Auslösung der Formveränderung gedachten Strahlung ist, d.h. bevorzugt eine UV-transparente Matrix bildet. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Netzwerke der vorliegenden Erfindung basierend auf niedermolekularen Acrylaten und Methacrylaten, die sich radikalisch polymerisieren lassen, insbesondere C1-C6-(Meth)Acrylate und Hydroxyderivate, wobei Hydroxyethylacrylat, Hydroxypropylmethacrylat, Hydroxypropylacrylat, Poly(ethylenglycol)methacrylat und n-Butylacrylat bevorzugt sind; vorzugsweise werden n-Butylacrylat und Hydroxyethylmethacrylat verwendet.

Als Comonomer zur Herstellung der polymeren Netzwerke der vorliegenden Erfindung wird eine Komponente eingesetzt, die für die Vernetzung der Segmente verantwortlich ist. Die chemische Natur dieser Komponente hängt natürlich von der Natur der Monomere ab.

Für die bevorzugten Netzwerke auf der Basis der oben als bevorzugt beschriebenen Acrylatmonomere sind geeignete Vernetzer bifunktionelle Acrylatverbindungen, die mit den Ausgangsmaterialien für die Kettensegmente geeignet reaktiv sind, so dass sie gemeinsam umgesetzt werden können. Derartige Vernetzer umfassen kurze, bifunktionelle Vernetzer, wie Ethylendiacylat, niedermolekulare bi- oder polyfunktionelle Vernetzer, oligomere, lineare Diacrylatvernetzer, wie Poly(oxyethylen)diacrylaten oder Poly(oxypropylen)diacrylaten, und verzweigte Oligomere oder Polymere mit Acrylatendgruppen.

Als weitere Komponente umfasst das erfindungsgemäße Netzwerk eine photoreaktive Komponente (Gruppe), die für die Auslösung der gezielt steuerbaren Formveränderung mitverantwortlich ist. Diese photoreaktive Gruppe ist eine Einheit, die durch Anregung mit einer geeigneten Lichtstrahlung, bevorzugt UV-Strahlung zu einer reversiblen Reaktion fähig ist (mit einer zweiten photoreaktiven Gruppe), die zur Erzeugung oder Lösung von kovalenten Bindungen führt. Bevorzugte photoreaktive Gruppen sind solche, die zu einer reversiblen Photodimerisierung fähig sind. Als photoreaktive Komponenten in den erfindungsgemäßen photosensitiven Netzwerken dienen bevorzugt

verschiedene Zimtsäureester (Cinnamate, CA) und Cinnamylacrylsäureester (Cinnamylacrylate, CAA).

Es ist bekannt, dass Zimtsäure und ihre Derivate unter UV-Licht von etwa 300 nm unter Ausbildung eines Cyclobutans dimerisieren. Die Dimere lassen sich wieder spalten, wenn mit UV-Licht einer kleineren Wellenlänge von etwa 240 nm bestrahlt wird. Die Absorptionsmaxima lassen sich durch Substituenten am Phenylring verschieben, verbleiben aber stets im UV-Bereich. Weitere Derivate, die sich photodimerisieren lassen, sind 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (Chalkon), Cinnamylacrylsäure, 4-Methylcoumarin, verschiedene ortho-substituierte Zimtsäuren, Cinnamylsiloxane (Silylether des Zimtalkohols).

Bei der Photodimerisierung von Zimtsäure und ähnlichen Derivaten handelt es sich um eine [2+2] Cycloaddition der Doppelbindungen zu einem Cyclobutanderivat. Sowohl die E- als auch Z-Isomere sind in der Lage, diese Reaktion einzugehen. Unter Bestrahlung läuft die E/Z-Isomerisierung in Konkurrenz zur Cycloaddition ab. Im kristallinen Zustand ist die E/Z-Isomerisierung jedoch gehindert. Aufgrund der verschiedenen Anordnungsmöglichkeiten der Isomere zueinander sind theoretisch 11 verschiedene stereoisomere Produkte (Truxillsäuren, Truxinsäuren) möglich. Der für die Reaktion erforderliche Abstand der Doppelbindungen zweier Zimtsäuregruppen beträgt etwa 4 Å.

Die Netzwerke zeichnen sich durch die folgenden Eigenschaften aus:

Insgesamt sind die Netzwerke gute SMP-Materialien, mit hohen Rückstellwerten, d.h. die ursprüngliche Form wird auch bei mehrfachem Durchlaufen eines Zyklus an Formänderungen zu einem hohen Prozentsatz, üblicherweise oberhalb von 90%, erneut erhalten. Dabei tritt auch kein nachteiliger Verlust an mechanischen Eigenschaftswerten auf.

Da die oben genannten Materialien auf aliphatischen Polyestern basieren, sind die eingesetzten SMP-Materialien hydrolysisierbar bzw. bioabbaubar. Überraschender Weise hat sich gezeigt, dass diese Materialien sich einerseits in biokompatibler Weise zersetzen (d.h. die Abbauprodukte sind nicht toxisch) und dabei gleichzeitig während

des Abbauvorgangs die mechanische Integrität des Stents erhalten bleibt, was eine ausreichend lange Funktionalität des Stents sichert.

Zur Steigerung der Hämkompatibilität kann die chemische Struktur der erfindungsgemäß eingesetzten SMP-Materialien modifiziert werden, z.B. durch den Einbau der oben genannten Poly- oder Oligoethereinheiten.

Verarbeitung der Polymere zu Stents

Zur Verarbeitung von thermoplastischen Elastomeren zu Stents beispielsweise in Form einer Hohlröhre o. ä. (Figur 1) können alle üblichen polymertechnischen Methoden wie Spritzguß, Extrusion, Rapid Prototyping u.s.w. angewandt werden, die dem Fachmann bekannt sind. Zusätzlich können Fertigungsverfahren wie Laser-Cutting eingesetzt werden. Im Falle der thermoplastischen Elastomere können verschiedene Designs durch ein Ausspinnen in Mono- oder Multifilament-Fäden mit anschließender Verwebung zu einem zylinderförmigen Netz mit Maschenstruktur realisiert werden.

Bei der Herstellung von Stents aus Polymernetzwerken muß beachtet werden, dass die Form in der die Vernetzungsreaktion der Makromonomere erfolgt, der permanenten Form des Stents entspricht (Formgussverfahren mit anschließender Härtung). Speziell die erfindungsgemäßen Netzwerkmaterialien bedürfen daher zur weiteren Verarbeitung spezieller Fräs- und Schneidmethoden. Hierbei empfiehlt sich die Perforation bzw. das Schneiden beispielsweise einer Röhre mit Hilfe von LASER-Licht geeigneter Wellenlänge. Mit Hilfe dieser Technik – im speziellen bei der Kombination von CAD und gepulsten CO₂ oder YAG-Lasern - können Formen bis zu einer Größe von 20 µm herab gearbeitet werden, ohne dass das Material einer hohen thermischen Belastung (und damit unerwünschten Nebenreaktionen an der Oberfläche) ausgesetzt wird. Alternativ empfiehlt sich eine spanabhebende Weiterverarbeitung zum einsatzfähigen Stent.

Die zweite Ausführungsform wird erhalten durch Beschichten bzw. Einbetten eines konventionellen Materials (siehe oben) in ein SMP-Material durch ein geeignetes Verfahren.

Die erforderlichen mechanischen Eigenschaften eines Stents hängen vom Einsatzort ab und erfordern ein angepasstes Design. Wird der implantierte Stent starken mechanischen Verformungen ausgesetzt, z.B. in der Halsschlagader oder in der Arterie des Beins, ist eine sehr hohe Flexibilität erforderlich, ohne dass der Stent bei den Bewegungen kollabiert. Prinzipiell ist hier das „wire coil design“ besser geeignet. In anderen Bereichen tiefergelegener Organe, z.B. in der Nierenarterie, wird der Stent weniger durch Verformungen mechanisch belastet, sondern eher durch einen relativ hohen Außendruck. Ein hierfür geeigneter Stent muß sich durch hohe radiale Kräfte auf das umliegende Gewebe auszeichnen. Hier erscheint das „slotted tube design“ besser geeignet. Röhren mit Perforationen ermöglichen den Einstrom von Flüssigkeiten aus dem umliegenden Gewebe in den Stent (Drainage).

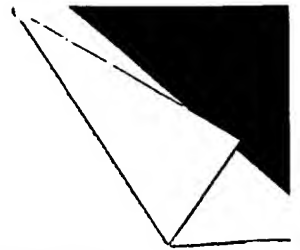
Insbesondere im Stand der Technik gab es immer wieder Probleme bei Blutgefäßen mit kleinen Durchmessern, da die bekannten Stents für solche Gefäße zu wenig flexibel und anpassbar sind. Die Stents der vorliegenden Erfindung jedoch ermöglichen auch einen sicheren Einsatz in solchen Gefäßen, da die überlegenen elastischen Eigenschaften der SMP-Materialien, d.h. hohe Elastizität bei kleinen Auslenkungen und hohe Festigkeit bei großer Ausdehnung, das Gefäß schützt, beispielsweise bei pulsatilen Bewegungen der Arterien.

Funktionalisierung der Stents

Zur leichteren Einführung des Stents kann dieser ggf. mit einem Coating, das die Gleitfähigkeit erhöht, ausgerüstet werden (z.B. Silicone oder Hydrogele).

Weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Hämostompatibilität umfassen die Möglichkeit, dass eine Beschichtung vorgesehen wird (die dazu erforderlichen Materialien sind dem Fachmann bekannt) oder es kann eine Mikrostrukturierung der Oberfläche vorgenommen werden. Geeignete Verfahren zur Oberflächenmodifikation sind beispielsweise die Plasmapolymersation und Pfropfpolymerisation.

Zur leichteren Lokalisierung des Stents durch bildgebende diagnostische Verfahren kann der Formgedächtniskunststoff mit einem geeigneten Röntgen-Kontrastmittel (bspw. BaSO_4) verblendet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht im Einbau von Metallfäden



(bspw. Edelstahl) in den Stent. Diese Metallfäden dienen hierbei nicht zur Stabilisierung (sondern zur Lokalisierung); es ist deren ausschließliche Aufgabe den Röntgenkontrast zu erhöhen. Eine dritte Möglichkeit besteht in der Verblendung mit Metallen, die neben ihres hohen Röntgenkontrasts noch virostatistische, fungizide oder bakterizide Eigenschaften (bspw. Nano-Silber) besitzen. Eine weitere Alternative in dieser Hinsicht ist der Einbau von röntgenopaken Chromophoren wie z.B. Trijodbenzol-Derivate in die SMP-Materialien selbst.

In einer weiteren Ausführungsform kann das SMP mit anorganischen, bioabbaubaren Nanopartikeln compoundiert werden. Beispiele sind Partikel aus Magnesium oder Magnesium-Legierungen oder Magnetit. Geeignet sind auch Partikel aus Carbon. Derartig funktionalisierte SMP können in einem oszillierendem elektrischen Feld aufgeheizt werden, um den Formgedächtniseffekt auszulösen.

Der erfindungsgemäße Stent kann weiterhin mit einer Reihe von therapeutisch wirksamen Substanzen beladen sein, welche den Heilungsprozess unterstützen, die Restenose des Stents unterdrücken oder auch Folgeerkrankungen verhindern. Im Speziellen können eingesetzt werden:

- Entzündungshemmende Wirkstoffe (bspw. Ethacridinlactat)
- Schmerzlindernde Wirkstoffe (bspw. Acetylsalicylsäure)
- Antibiotische Wirkstoffe (bspw. Enoxacin, Nitrofurantoin)
- Wirkstoffe gegen Viren, Pilze (bspw. Elementares Silber)
- Antithrombische Wirkstoffe (bspw. AAS, Clopidogrel, Hirudin, Lepirudin, Desirudin)
- Cytoostatische Wirkstoffe (bspw. Sirolimus, Rapamycin, oder Rapamune)
- Immunosuppressive Wirkstoffe (bspw. ABT-578)
- Wirkstoffe zur Herabsetzung der Restenose (bspw. Taxol, Paclitaxel, Sirolimus, Actinomycin D)

Der erfindungsgemäße Stent kann auf unterschiedliche Art und Weise mit Wirkstoffen beladen werden.

Die Wirkstoffe können entweder direkt mit dem Kunststoff verblendet oder als Coating auf den Stent aufgebracht werden.

Derartige Stents können auch im Bereich Genterapie eingesetzt werden.

Werden die Wirkstoffe in die hydrophile Beschichtung eingebracht, so werden diese freigesetzt, so lange der Stent in Kontakt fließendem Blut steht. Hierbei ist zu beachten, dass die Diffusionsgeschwindigkeit der Wirkstoffe aus der hydrophilen Beschichtung höher sein muss als die Abbaugeschwindigkeit des Material des Stents.

Werden die Wirkstoffe in das Material des erfindungsgemäßen Stents eingebracht, so erfolgt die Freisetzung der Wirkstoffe nachdem der Stent mit Endothelzellen überwachsen ist und im Kontakt mit dem Weichgewebe steht. Hierbei geht die Freisetzung des Wirkstoffes mit dem Abbau des Stents einher; daher ist zu beachten, dass die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem Stent geringer sein muss als die Abbaugeschwindigkeit des Material des Stents.

Im speziellen kommen folgende Einsatzgebiete in Frage

Iliac stents

Diese sind 10-120 mm lang, meist 40-60 mm. Werden im Bauchbereich eingesetzt. Oft werden üblicherweise 2 Stents verwendet, da der Einsatz von langen Stents schwierig ist. Die Stents der vorliegenden Erfindung zeichnen sich jedoch durch eine gute Flexibilität aus und ermöglichen eine sehr schonende minimalinvasive Applikation und Entfernung, so dass die Stents der vorliegenden Erfindung auch in Längen eingesetzt werden können, die im Stand der Technik für nicht machbar gehalten werden.

Renal stents

Hier ist eine hohe radiale Stärke erforderlich, wegen hoher elastischer Belastung in der Nieren-Arterie, die gegebenenfalls eine erhöhte mechanische Verstärkung des Stents nötig macht. Hier ist das "slotted tube Design" geeignet. Diese Ausführungsform erlaubt die Verwendung von radioopaquen Markern. Hier kommt es weiter darauf an, eine sichere Installation des Stents auf dem Ballon des Katheters und eine Präzision beim Einsetzen zu gewährleisten. Aufgrund unterschiedlicher Anatomie der Lebewesen sind

hier angepasste, variable Längen und Durchmesser notwendig. Weiterhin empfiehlt sich die Kombination mit distalem Schutzdevice oder einem Plaque-Filter.

Karotis-Stents (Halsschlagader)

- Ein langer Stent kann hier eingesetzt werden, um die bisherige Technik der Kombination zweier Stents zu vermeiden.
- Ist auch an Gefäßgabelungen einsetzbar
- Optimale Anpassung an verschiedene Durchmesser möglich
- Netzwerk mit engen Maschen wünschenswert und realisierbar (s.o.), da Filterfunktion u. U. notwendig zur Vermeidung des Eintrags von Blutgerinnsel ins Gehirn (Plaque-Filterfunktion).
- Stent muss druckstabil sein, das u. U. von außen Druck aufgebaut werden könnte, dabei soll der Stent nicht kollabieren;

Femoral-popliteal Stents (Hüfte-Knie)

Hier ist eine hohe radiale Stärke wegen hoher elastischer Belastung im Blutgefäß, die gegebenenfalls eine erhöhte mechanische Verstärkung des nötig macht. Hier ist das "slotted tube Design" eher geeignet insbesondere kann hier auch die Verwendung zweier langer Stents angedacht werden.

Coronale Stents

- Wire Coil Design.
- Atraumatisches Einbringen ohne abrasive Effekte hier eine unerlässliche Bedingung und mit den Stents der vorliegenden Erfindung möglich.

Beispiele geeigneter Materialien, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind im folgenden exemplarisch dargelegt:

Beispiele für Multiblockcopolymer

Das Multiblockcopolymer wurde aus Makrodiolen basierend auf Pentadecalacton (PDL) und ϵ -Caprolacton (PCL) und einem Diisocyanat hergestellt. PDL gibt den Anteil an Pentadecalacton im Multiblockcopolymer an (ohne Berücksichtigung der Diisocyanatverbrückungen) sowie das Molgewicht der Polypentadecalactonsegmente. PCL gibt die entsprechenden Angaben für Caprolactoneinheiten an.

Beispiel	PDL	PCL	Molgewicht M_n des Polyester- urethans	E-Modul (70°C / MPa)	Zugfestigkeit (MPa)
1	100 Gew.-% / 10000 g/mol		192000	17	18
2	22 Gew.-% / 10000 g/mol	78 Gew.-% / 10000 g/mol	120000	1,4	5
3	41 Gew.-% / 10000 g/mol	59 Gew.-% / 10000 g/mol	196000	3	10
4	60 Gew.-% / 10000 g/mol	40 Gew.-% / 10000 g/mol	176000	7	8
5	80 Gew.-% / 10000 g/mol	20 Gew.-% / 10000 g/mol	185000	8,5	7
6	40 Gew.-% / 2000 g/mol	60 Gew.-% / 4000 g/mol	86000	3,5 35 (RT)	4,5 23 (RT)
7	50 Gew.-% / 3000 g/mol	50 Gew.-% / 10000 g/mol	75000	1,5 70 (RT)	1,6 24 (RT)
3	40 Gew.-% / 3000 g/mol	60 Gew.-% / 10000 g/mol	62000	3 45 (RT)	9 30 (RT)

Die mechanische Eigenschaften in Abhängigkeit von der Temperatur für Beispiel 8 sind wie folgt:

T (°C)	Bruchdehnun g (%)	E-Modul (MPa)	Zugfestigkeit (MPa)
22	900	45	30
37	1000	25	30
50	1000	12	20
55	1050	7	15
60	1050	3	10
65	1000	3	10
70	1000	3	9
75	1000	3	7
80	1000	1,5	3

Beispiele für polymere Netzwerke

Geeignete polymere Netzwerke werden erhalten durch die Copolymerisation eines Makrodimethacrylats, basierend auf Glycolid- und ϵ -Caprolacton-Einheiten, mit n-Butylacrylat. Der Gewichtsanteil an Glycolid im Makrodimethacrylat beträgt 9 Gew.-% (bzw. 11 Gew.-% in Beispiel 13). Die Molgewichte der Makrodimethacrylate betragen etwa 10000 – 11000 g/mol.

Beispiel	Gew.-% Butylacrylat im Netzwerk Bestimmt durch ^{13}C -NMR	E-Modul (MPa)	Bruchdehnung %
9	17	11	271
10	28	8,1	422
11	41	6,4	400
12	56	6,5	399
13	18	8,8	372

Beispiele für amorphe polymere Netzwerke

Die amorphen Netzwerke wurden aus ABA Triblockdimethacrylaten hergestellt, wobei A für Segmente aus Poly(*rac*-lactid) und B für Segmente aus ataktischem Poly(propylenoxid) ($M_n = 4000$ g/mol) steht.

Beispiel	M_n [H-NMR] ABA Triblock- dimethacrylat (g/mol)	Gew.-% A	T_g1 (DSC) (°C)	T_g2 (DSC) (°C)	Methacry- lierungsgrad (%) **	PD [GPC] ABA- Triblock- Diöle
14	6400	38	*	*	77	1,4
15	6900	42	10	36	100	1,1
16	8000	50	-41	-	64	1,3
17	8500	53	-50	19	56	1,7
18	8900	55	-59	16	99	1,4
19	10300	61	-60	1	115	2,3

PD = Polydispersität

*Probe polymerisierte bei der DSC-Messung

**Werte über 100 sind auf Verunreinigung zurückzuführen

Die polymeren amorphen Netzwerke wurden im Hinblick auf ihre weiteren thermischen und mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Beispiel	T_g1 (°C)	T_g2 (°C)	E-Modul bei 22°C (MPa)	Bruchdehnung bei 22°C (%)	Reißspannung bei 22 °C (MPa)
14	-51	7	1,24	128	1,43
15	-60 (-43*)	4 (11*)	2,02	71	0,94
16	-46	n. d.	1,38	218	2,16
17	-50	15	4,17	334	5,44
18	-59 (-45*)	7 (33*)	4,54	110	1,89
19	-62 (-49*)	29 (43*)	6,37	210	3,92

*bestimmt durch DMTA; n. d. – nicht detektierbar

Beispiel	Form- fixierung (%)	Rückstell- verhältnis nach 5 Zyklen (%)*	Temperatur intervall des Übergangs (°C)	Start- temperatur des Übergangs (°C)	End- temperatur des Übergangs (°C)
14	92,9	87,5	27	-2	25
15	96,0	94,1	37	2	39
16	92,0	102,2	29	16	45

*thermischer Übergang bei T_g

Beispiele für photosensitive Netzwerke

10 mmol n-Butylacrylat (BA), ein Zimtsäureester (0,1 - 3 mmol) und ggf. 2 mmol Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) werden in einem Glaskolben vermischt. Zur Mischung werden 1 mol% AIBN und 0,3 mol% Poly(propylenglycol)dimethacrylat ($M_n = 560$) hinzugefügt. Die Mischung wird mit einer Spritze in eine Form aus zwei silylierten Objektträgern, zwischen denen sich ein Teflondichtring einer Dicke von 0,5 mm befindet, gefüllt. Die Polymerisation der Mischung erfolgt 18 Stunden bei 80 °C.

Die Form in der die Vernetzung erfolgt entspricht der permanenten Form. Die Mischung lässt sich auch in beliebigen anderen Formen vernetzen.

Nach der Polymerisation wird das Netzwerk aus der Form gelöst und mit 150 mL Hexan-Fraktion bedeckt. Dann wird nach und nach Chloroform zugegeben. Dieses Lösungsmittelgemisch wird innerhalb von 24 Stunden mehrmals ausgetauscht, um niedermolekulare und unvernetzte Bestandteile herauszulösen. Abschließend wird das Netzwerk mit Hexan-Fraktion gereinigt und im Vakuum bei 30 °C über Nacht getrocknet. Das Gewicht der extrahierten Probe relativ zum vorherigen Gewicht entspricht dem Gelgehalt. Die beiden nachfolgenden Tabellen zeigen die Mengen der verwendeten Monomere sowie die Quellung Q der Netzwerke in Chloroform und deren Gelgehalt G.

Nr.	Monomergehalt der Mischung (mmol)						Q (%)	G (%)
	BA	HEMA-CA	HEA-CA	HPMA-CA	HPA-CA	PEGMA-CA		
1A	10	0,25	-	-	-	-	720	97,2
1B	10	0,5	-	-	-	-	550	94,9
1C	10	1	-	-	-	-	400	91,6
2A	10	-	0,1	-	-	-	620	89,0
2B	10	-	0,25	-	-	-	900	96,2
2C	10	-	0,5	-	-	-	680	95,7
2D	10	-	1	-	-	-	1320	96,5
2E	10	-	2	-	-	-	1320	96,5
3A	10	-	-	0,25	-	-	950	98,7
3B	10	-	-	0,5	-	-	650	93,4
3C	10	-	-	1	-	-	450	98,4
4A	10	-	-	-	0,25	-	830	95,9
4B	10	-	-	-	0,5	-	700	98,1
4C	10	-	-	-	1	-	550	94,3
5A	10	-	-	-	-	0,25	600	98,2
5B	10	-	-	-	-	0,5	550	97,3
5C	10	-	-	-	-	1	530	92,4

BA = Butylacrylat; Zimtsäureester: CA = Zimtsäure; HEMA = Hydroxyethylmethacrylat; HEA = Hydroxyethylacrylat; HPMA = Hydroxypropylmethacrylat; HPA = Hydroxypropylacrylat; PEGMA = Poly(ethylenglycol)methacrylat

In einer weiteren Serie wird den binären Polymersystemen zusätzlich ein Anteil von 2 mmol Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) zugefügt, da durch dieses Comonomer eine weitere Möglichkeit zur Kontrolle der mechanischen Eigenschaften der Polymernetzwerke zu erwarten ist.

Nr.	Monomergehalt der Mischung (mmol)							Q (%)	G (%)
	BA	HEMA	HEMA-CA	HEA-CA	HPMA-CA	HPA-CA	PEGMA-CA		
6A	10	2	1	-	-	-	-	370	95,5
6B	10	2	2	-	-	-	-	350	99,2
6C	10	2	3	-	-	-	-	420	96,8
7A	10	2	-	1	-	-	-	390	98,5
7B	10	2	-	2	-	-	-	300	92,8
7C	10	2	-	3	-	-	-	250	96,4
8A	10	2	-	-	1	-	-	240	94,4
8B	10	2	-	-	2	-	-	310	92,3
8C	10	2	-	-	3	-	-	310	92,9
9A	10	2	-	-	-	1	-	450	94,7
9B	10	2	-	-	-	2	-	360	82,7
9C	10	2	-	-	-	3	-	380	80,2
10A	10	2	-	-	-	-	1	1300	83,4
10B	10	2	-	-	-	-	2	1450	83,8
10C	10	2	-	-	-	-	3	2150	84,8

Herstellung der interpenetrierenden Netzwerke IPN

n-Butylacrylat wird mit 3 Gew.-% (0,6 mol%) Poly(propylenglykol)dimethacrylat (Molgewicht 560 g/mol) in Gegenwart von 0,1 Gew.-% AIBN wie oben beschrieben vernetzt. Der Film wird anschließend in THF gequollen, um unverbrauchtes Monomer herauszulösen, und dann wieder getrocknet. Dann lässt man den Film in einer Lösung des sternförmigen photoreaktiven Makromonomers in THF (10 Gew.-%) aufquellen und anschließend wieder trocknen. Die Beladung des Netzwerks mit der photoreaktiven Komponente beträgt dann etwa 30 Gew.-%.

Herstellung der sternförmigen photosensitiven Makromonomere

Sternförmiges Poly(ethylenglykol) mit 4 Armen (Molgewicht 2000 g/mol) wird in trockenem THF und Triethylamin gelöst. Dazu wird langsam in trockenem THF gelöstes

Cinnamyliden acetylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur, dann für 3 Tage bei 50 °C gerührt. Ausgefallene Salze werden abfiltriert, das Filtrat aufkonzentriert und das erhaltene Produkt mit Diethylether gewaschen. H-NMR Messungen ergeben einen Umsatz von 85 %. UV-spektroskopisch weist das Makromonomer vor der Photoreaktion ein Absorptionsmaximum bei 310 nm, nach der Photoreaktion bei 254 nm auf.

Die polymeren amorphen Netzwerke wurden im Hinblick auf ihre weiteren thermischen und mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Nr.	T _g (°C)	E-Modul E bei RT (MPa)	Zugfestigkeit σ_r bei RT (MPa)	Bruchdehnung ε_r bei RT (%)
1A	-40,8	0,54	0,24	45
1B	-34,5	1,10	0,21	15
1C	-21,2	1,77	0,24	10
2A	-46,1	0,29	1,00	20
2B	-40,3	0,22	0,15	20
2C	-35,6	0,94	0,18	20
2D	-19,9	1,69	0,42	20
2E	-10,9	4,22	0,12	35
3A	-30,6	0,56	0,15	30
3B	-22,8	0,90	0,31	35
3C	-18,6	2,39	0,44	25
4A	-40,5	0,54	0,18	35
4B	-34,9	1,04	0,24	25
4C	-24,9	1,88	0,35	25
5A	-38,8	0,36	0,08	20
5B	-36,5	1,44	0,10	15
5C	-29,6	1,41	0,22	6
6A	-10,0	1,80	0,34	25
6B	2,2	11,52	2,48	35
6C	16,1	120,69	9,66	15

Nr.	T _g (°C)	E-Modul E bei RT (MPa)	Zugfestigkeit σ_r bei RT (MPa)	Bruchdehnung ε_r bei RT (%)
7A	-11,4	2,67	0,51	25
7B	7,3	9,71	2,26	30
7C	12,6	39,78	5,28	25
8A	-11,9	2,35	0,83	45
8B	6,6	25,02	5,17	50
8C	10,4	139,9	13,06	15
9A	3,5	1,53	0,53	50
9B	8,5	14,04	4,55	60
9C	13,9	32,42	6,42	50
10A	-27,4 25,7	1,40	0,29	30
10B	-23,6 52,8	2,41	0,67	25
10C	-20,0 56,6	4,74	0,96	25
11A *	-46,5	0,15	> 1,60	> 2000
12A ** vor Bestrahlung	-45,0	0,17	1,0 – 1,5	300 - 500
12A ** nach Bestrahl.	-40,0	0,20	0,5 – 0,9	30 - 100

* Netzwerk aus n-Butylacrylat; 0,3 mol% Vernetzer; ohne photoreaktive Komponente

** IPN; 0,6 mol% Vernetzer, physikalisch beladen mit photoreaktiver Komponente

Die Formgedächtniseigenschaften wurden in zyklischen photomechanischen Experimenten bestimmt. Hierzu wurden ausgestanzte, hantelförmige 0,5 mm dicke Folienstücke mit einer Länge von 10 mm und einer Breite von 3 mm verwendet.

Beispiele für Formgedächtnispolymere mit zwei Formen im Gedächtnis sind in der US 6388043 beschrieben, die hier durch Verweis mit umfasst ist.

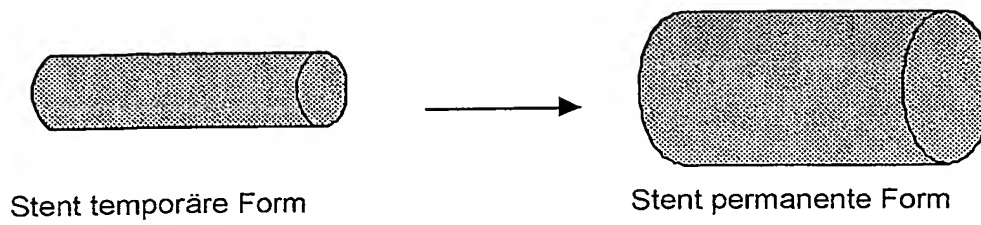
Patentansprüche

1. Stent, umfassend ein bioabbaubares SMP-Material, zum Einsatz im vaskulären Bereich.
2. Stent nach Anspruch 1, wobei der Stent ein Grundgerüst aus einem bioabbaubaren Kunststoff oder einem abbaubaren Metall aufweist, beschichtet mit dem SMP-Material.
3. Stent nach Anspruch 2, wobei das abbaubare Metall eine Magnesiumlegierung, reines Magnesium oder ein Komposit aus Magnesium bzw. einer Magnesiumlegierung und einem bioabbaubarem Polymer ist.
4. Stent nach einem der vorstehenden Ansprüche, weiter umfassend zusätzliche Additive, ausgewählt unter Röntgenkontrastmaterialien und medizinisch wirksamen Verbindungen.
5. Stent nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material ausgewählt ist unter polymeren Netzwerk, thermoplastischen SMP-Materialien, Kompositmaterialien und Blends.
6. Stent nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material ausgewählt ist unter SMP-Materialien, bei denen der SMP-Effekt thermisch induziert oder photoinduziert wird und/oder wobei die SMP-Materialien biokompatibel und/oder hämokompatibel sind.
7. Stent nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material ausgewählt ist unter SMP-Materialien, die einen partikelfreien Abbau zeigen.
8. Stent nach Anspruch 5, wobei das Netzwerk Caprolactoneinheiten und/oder Pentadecalactoneinheiten enthält.

9. Stent nach Anspruch 8, wobei das Netzwerk aus vernetzten Caprolactonmakromonomeren besteht.
10. Stent nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der Stent zusätzlich eine Oberflächenbeschichtung aufweist.
11. Stent nach Anspruch 10, wobei die Oberflächenbeschichtung ausgewählt ist unter Beschichtungen die die Hämkompatibilität modifizieren.
12. Verfahren zur Herstellung eines Stents nach einem der vorstehenden Ansprüche, umfassend die Verarbeitung des SMP-Materials zu einem Stent durch Extrusionsverfahren, Beschichtungsverfahren, Formgussverfahren oder Spinn- und Webverfahren.
13. Kit, umfassend einen Stent nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 und zusätzlich einen temperierbaren Ballonkatheter.
14. Verfahren zur minimalinvasiven Implantation eines Stents, umfassend die folgenden Schritte:
 - Platzieren eines Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 11 auf einen temperierbaren Ballonkatheter,
 - Einführen des so platzierten Stents an die gewünschte Stelle,
 - Erwärmen des Stents durch Einführen eines erwärmenden Mediums in den Katheter,
 - Dehnen des Stents um so die Programmierung des SMP-Materials vorzunehmen,
 - Einführen eines Kühlmediums in den Katheter, um den Stent im gedehnten Zustand zu fixieren,
 - Entfernen des Ballonkatheters.

Zusammenfassung

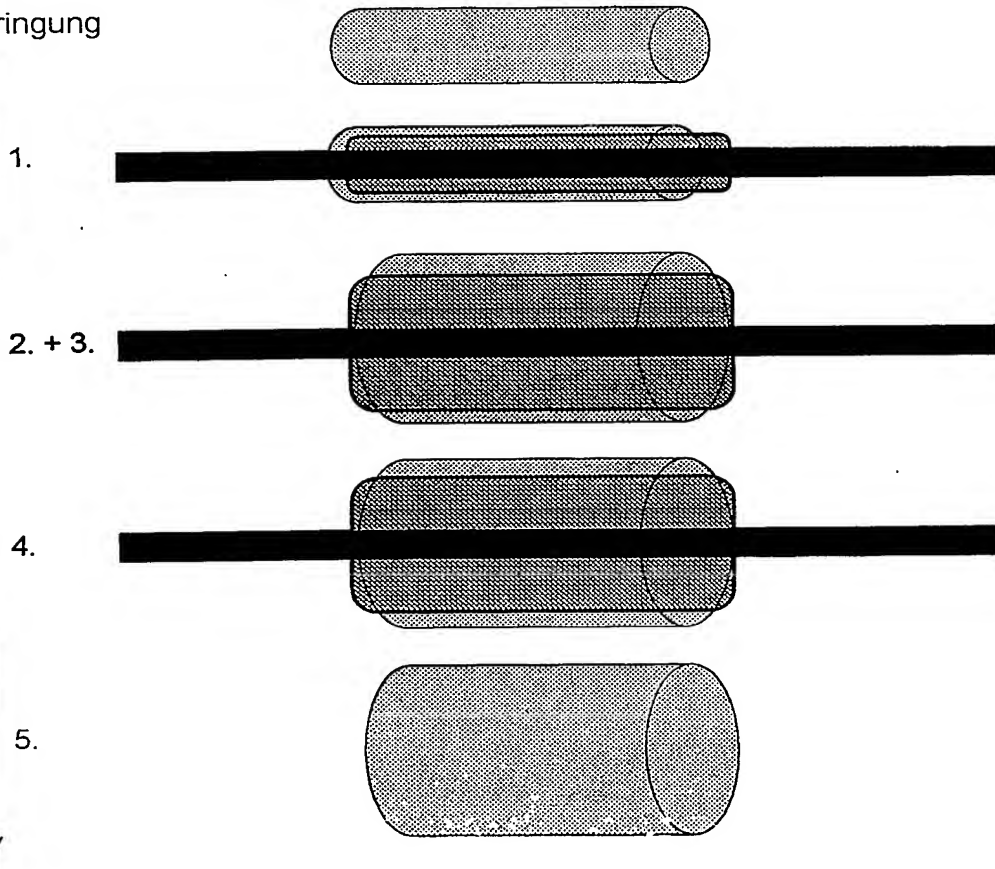
Die vorliegende Erfindung betrifft Stents zum Einsatz im vaskulären Bereich, die ein bioabbaubares SMP-Material umfassen.

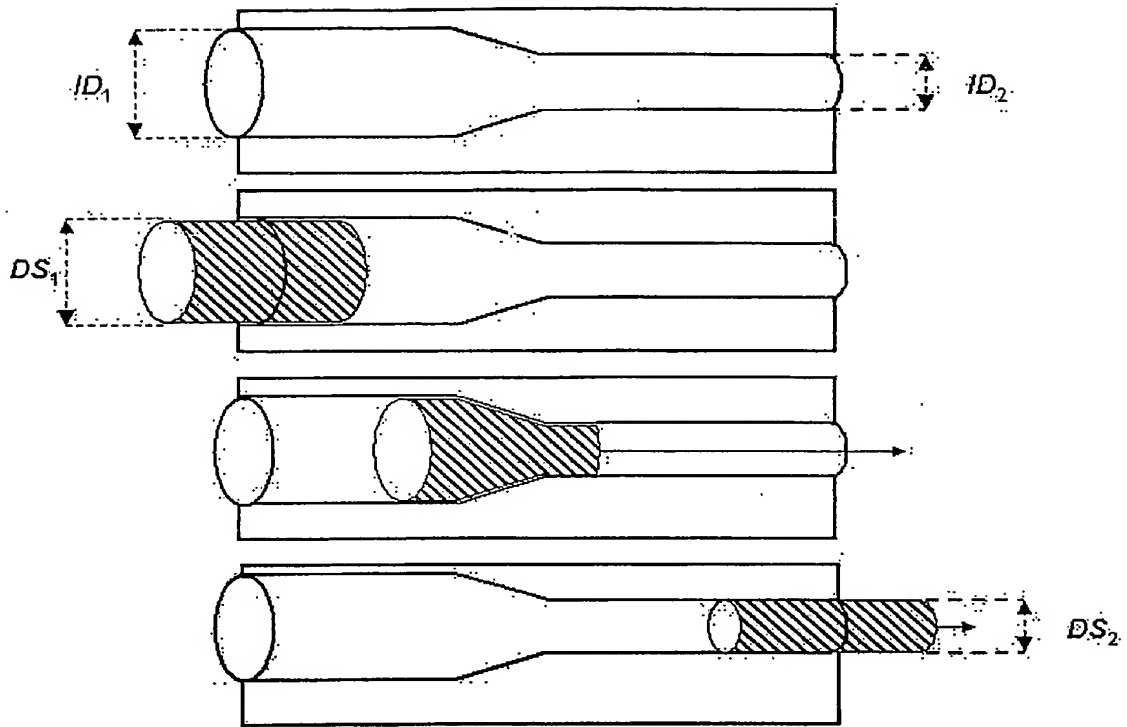


Figur 1

Einbringung

Figur 2





Figur 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.